综述

亚临床甲状腺功能亢进症与心血管疾病关系的研究进展

张 琴,陈 隽
重庆医科大学附属第二医院内分泌科,重庆 400010

摘要:亚临床甲状腺功能亢进症是指促甲状腺激素低于正常范围,而甲状腺激素在正常范围的一类疾病。亚临床甲亢被认为是处于健康及临床甲亢的中间状态,是否可导致心血管事件的发生风险增加,以及是否需要筛查及积极干预治疗,既往相关研究结果,结论不一;近来研究表明亚临床甲状腺亢进症与心血管疾病的发生、发展与不利转归密切相关,本文就亚临床甲状腺功能亢进症与心血管疾病关系的研究进展作一综述。

关键词:亚临床甲状腺功能亢进症;心血管危险因素;心血管疾病;心血管死亡

Research progress of the relationship between subclinical hyperthyroidism and cardiovascular disease

ZHANG Qin, CHEN Jun
Endocrinology Department, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

Abstract: Subclinical hyperthyroidism was defined as a serum thyrotropin (TSH) concen-tration below the nomal range with normal levels of thyroid hormones, which was considered to be an intermediate state between health and clinical hyperthyroidism.Whether subclinical hyperthyroidism increased the risk of cardiovascular disease and should be screened and actively treated, results of the previous relevant researches remain controversial. Recent studies showed that subclinical hyperthyroidism was significantly associated with higher risk of cardiovascular disease and cardiovascular mor-tality. We reviewed the research development of the relationship between subclinical hyperthyroidism and cardiovascular disease.

Key words: subclinical hyperthyroidism; cardiovascular risk factors; cardiovascular disease; cardiovascular mortality

亚临床甲状腺功能亢进症定义为血清促甲状腺素(TSH)水平低于正常,而游离三碘甲状腺原氨酸及甲状腺素浓度处于正常范围。在临床甲状腺功能亢进时,循环中过量的甲状腺激素可通过调节基因的转录及改变心室的结构,对心脏的正常生理电活动及心肌收缩舒张运动产生影响[1],从而导致心律失常及心功能不全的发生。但对于亚临床甲亢,血清甲状腺激素水平在正常范围,故其对于心血管系统是否存在不利影响尚存在争议。已有研究表明,亚临床甲亢可明显增加多种心血管疾病比如慢性心衰、心律失常、血栓形成等的发生风险,且在部分重要的亚组人群,可显著促进心血管死亡及全因死亡。现就亚临床甲亢与心血管疾病关系的研究进展综述如下。

1 流行病学

亚临床甲亢的发病率目前尚不明确,其与年龄、性别、种族、心理因素及碘的摄入量等相关。据美国第三次全国健康及营养状况调查(NHANES3)[2]显示:当TSH值的正常值范围下限定为0.4 mU/L时,亚临床甲亢人群患病率为3.2%,将正常值范围下限定为0.1 mU/L时,其人群患病率为0.7%,且随年龄增加而增加,女性发病率高于男性,黑人患病率高于白人。轻度亚临床甲亢(血清 TSH 浓度 0.1~0.5 mU/L)比重度亚临床甲亢(血清 TSH浓度小于0.1 mU/L)更常见[3]。长期轻度或中度碘缺乏也可导致亚临床甲亢患病率增高[4]。据统计,在应用甲状腺激素替代治疗过程中,亚临床甲亢的发病率可达20%~40%[5];而临床甲亢患者应用抗甲状腺药物治疗后,血清甲状腺激素水平首先恢复正常,但血清 TSH浓度往往暂时低于正常[6]。

2 亚临床甲亢与心血管疾病危险因素

亚临床甲亢导致心血管疾病发生发展风险增加的具体机制尚不完全清楚,已有的研究表明,亚临床甲亢可导致左室增大[7]、左室收缩及舒张功能受损[8],干扰心脏正常生理电活动。同时发现,亚临床甲亢患者中血清IL-6、IL-12、IL-8等促炎症因子、血浆纤溶酶原激活物抑

收稿日期:2016-10-07
作者简介:张 琴,硕士,E-mail: 941887272@qq.com
通信作者:陈 隽,主任医师,教授,硕士生导师,E-mail: 2080557950@qq.com

制物-1(PAI-1)抗原、血清SCUBE1、D-二聚体、纤维蛋白原水平等均明显升高,提示亚临床甲亢与多种心血管疾病的传统危险因素包括增加氧化应激、血管内皮损伤、血液高凝及胰岛素抵抗等相关联。胰岛素抵抗是心血管疾病的主要危险因素,可引起糖耐量受损、2型糖尿病发生、动脉粥样硬化、动脉血栓及高血压的形成。GLUT4及GLUT3载体在胰岛素抵抗中起关键作用,HOMA-IR可反应胰岛素抵抗严重程度,Maratou等[9]研究观察到,与甲状腺功能正常人群相比,亚临床甲亢患者中HOMA-IR明显升高,且存在大量的GLUT4及GLUT3载体,其载体水平介于临床甲亢患者及甲功正常者之间。与此相似的是,Yavuz等[10]也发现,亚临床甲亢患者中血清胰岛素敏感性明显减低,即使正常范围的TSH轻度减低也可引起HOMA-IR显著增加[11]。这些研究表明,甲状腺激素与糖代谢关系密切,在亚临床甲亢中,即使甲状腺功能轻度紊乱,也可能导致胰岛素抵抗,从而增加心血管事件的发生风险。Yang[12]的Meta分析研究,通过校正包括年龄、体质量指数、高血压、糖尿病、胆固醇及吸烟等传统心血管危险因素,结果表明亚临床甲亢增加心血管疾病发生的风险独立于其他危险因素,与甲状腺功能正常人群相比较,其心血管疾病发生风险增加了30%。由此可见,亚临床甲亢可通过与心血管危险因素相互作用或独立参与心血管疾病的发生、发展,可以部分解释亚临床甲亢患者的心血管疾病发生风险为何增加。

3 亚临床甲亢与心血管疾病发生发展

3.1 亚临床甲亢与慢性心衰

引起慢性心力衰竭发生、发展的基本机制是心室重塑,近年来有较多新证据表明炎性细胞因子和氧化应激在心肌重塑中起重要作用,亚临床甲状腺功能亢进患者的免疫状态和促炎症反应状态明显异常。Klein等[13]发现,亚临床甲亢患者血清中IL-6浓度显著增高,促炎细胞因子包括IL-6是脑型钠尿肽及N末端脑钠肽前体(BNP)释放的启动因子,而BNP目前已成为国际公认的协助诊断心衰的血浆标志物,可见,亚临床甲亢可通过促炎症反应继而促进慢性心衰的发生及发展。Gencer等[14]通过对25390患者进行随访研究表明,校正性别及年龄因素后,亚临床甲亢可增加心衰发生的风险,尤其在TSH值小于0.1 mU/L的患者,其发生心衰的风险增加了94%。一项通过心脏超声观察左心室长轴缩短率的大型横断面研究[15],结果表明,在女性人群中,低血清浓度TSH(<0.5 mU/L),可显著增加其静息时左室收缩力,与甲状腺激素的变力作用一致,而左室容积、左室后壁及室间隔厚度等心脏结构并没有改变,这提示亚临床甲亢患者发生心力衰竭的风险可能增加,但这一结果在男性人群中并未体现。Selmer等[16]研究结果同时表明,心衰是导致亚临床甲亢患者心血管死亡率增加的主要原因。

3.2 亚临床甲亢与心律失常

亚临床甲亢是心律失常发生的一个独立危险因素,发生最常见的心律失常是窦性心动过速,其中房颤的发生最多见。Selmer等[17]在人群中进行的一项大规模前瞻性队列研究,纳入人数586 480人,其中亚临床甲亢患者6276人(占1%),平均随访5.5年,结果显示,与甲状腺功能正常者相比,亚临床甲亢患者房颤的发生风险增加约40%,且在较年轻的人群中发生风险更高。而另一项研究发现[18],亚临床甲亢患者房颤发生的风险与TSH水平呈负相关,TSH水平越低,发生房颤的风险则越高。与此类似的是,Collet等[19]也发现,亚临床甲亢患者较甲状腺功能正常人群,房颤发生风险增加了41.5%,尤其在TSH小于0.1 mU/L的重度亚临床甲亢患者,房颤发生风险更高并增加其死亡率。

3.3 亚临床甲亢与血栓形成

血管内皮损伤及高凝状态均是血栓疾病发生的主要因素。研究显示[20],亚临床甲亢患者血浆中存在着高水平的纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)抗原,PAI-1是纤溶系统主要抑制因子,亚临床甲亢可通过减弱纤溶系统的作用,促进血液凝固;同时发现,其患者血清中IL-6、IL-12及IL-8水平亦明显升高,提示亚临床甲亢可能存在较强的氧化应激,从而介导血管内皮的损伤。许多实验研究表明,在急性缺血及血栓疾病发生时,血清SCUBE1浓度可随着血小板作用增强而增加,其升高水平越高,血小板及血管内皮功能受损程度越严重;Erem等[21]发现,亚临床甲亢患者血清SCUBE1处在高水平状态,表明其血管内皮功能可能存在损伤,SCUBE1也许可以作为亚甲亢患者血管内皮损伤的一个反应指标。另一项研究[22]同时观察到,亚临床甲亢患者的血清vWF显著高于甲状腺功能正常者,而v WF的升高是血管内皮功能受损的反应指标之一。Coben等[23]的一项对照研究显示,在校正年龄、性别、体质量因素的影响后,亚临床甲亢患者的血清D-二聚体及纤维蛋白原水平较甲状腺功能正常者显著升高,纤维蛋白原升高是冠脉疾病发生的一个独立危险因素,血清D-二聚体升高可增加未来心肌梗死的发生风险;而Erem[24]则发现,亚临床甲亢者凝血因子X活性高于甲状腺功能正常者;这两位学者的研究结果均提示亚临床甲亢患者存在高凝状态,更易出现血栓性疾病。

4 亚临床甲亢与心血管死亡

有报道,对于年龄在60岁及以上的老年人,亚临床甲亢可显著增加其全因死亡,尤其心血管死亡的风

险[25]；但这一结果在Singh[25]的研究中并未得到证实。Collet等[19]通过对52674例人群进行随访的一项多中心前瞻性队列研究，其中50486例甲功正常，2188例为亚甲亢患者，1884例患者TSH值在0.1~0.44 mU/L，304例患者TSH值小于0.1 mU/L，平均随访8.8年，结果显示，死亡8527例，3653例患心血管疾病，785例发生房颤，通过校正年龄及性别的影响，相关分析发现，亚临床甲亢显著增加全因死亡、冠心病死亡、冠心病事件及房颤的发生风险；与TSH值在0.1~0.44 mU/L的患者相比较，TSH值小于0.1 mU/L的患者发生冠心病死亡及房颤的风险更高，与Vadiveloo等[26]报道一致。

Yang等[12]同时发现，在合并其他疾病人群中，亚临床甲亢与心血管死亡及全因死亡呈著相关，但不增加普通人群的心血管死亡及全因死亡的发生风险。与此相似的是，Selmer等[16]研究发现，亚临床甲亢患者发生全因死亡及主要不良心血管事件的风险显著增加，尤其是在年龄大于65岁的患者；因此，该两位学者心脏相关研究表明，在普通人群中，亚临床甲亢在心血管疾病的发生、发展及转归方面，是一个重要的危险因素，而且在高龄、TSH值明显降低、合并其他疾病等重要的亚组人群，其与心血管死亡、全因死亡显著相关。

5 亚临床甲亢的干预治疗及心血管获益

关于对亚临床甲亢进行治疗是否可以获得临床益处，目前研究结论不一。有研究[27]通过对6名多结节性甲状腺肿伴亚临床甲亢的妇女予以放射性碘进行治疗，使TSH水平恢复正常，发现治疗后心率下降11%，心输出量下降19%，体循环血管阻力增加了30%，有4名患者心律由房颤转复为窦性心律，但循环中儿茶酚胺水平并无明显变化。Kaminski等[28]同样对44名亚临床甲亢患者予以放射性碘治疗使其TSH值恢复至正常范围，通过心脏超声心动图分别测得每名患者治疗前后各心室内径及容积，以此来评估患者的心肌收缩力并进行比较分析，结果显示，亚临床甲亢可导致心房容积、升主动脉内径及左室容积的增加，并干扰左室舒张，对左室收缩无明显影响，但可引起射血分数的减低，而在甲状腺功能恢复正常后，上述各项指标改变也均可逆转至正常。而在Sgarbi[29]的研究中亦观察到，对10名平均年龄在59岁的亚临床甲亢患者，予以甲硫咪唑平均20 mg/d（10~30 mg）进行为期6个月治疗，维持甲状腺功能在正常范围，通过动态心电图及超声心动图观察心率及心室结构的变化，发现治疗后患者的平均心率、24 h心搏数、房性早搏及室性早搏的发生频率均较前显著下降，左室容积、室间隔及左室后壁厚度也明显减小，与甲状腺功能正常人群无显著差别，甲状腺毒症症状也明显好转。但上述研究样本的纳入量均较小，且未设置对照组，故证据尚有限。

6 结论

综上所述，随着人们对亚临床甲亢与心血管疾病关系的深入认识和研究，进一步揭示了亚临床甲状腺功能亢进可促进心血管疾病的发生、发展，并在高龄、重度亚临床甲亢、合并有其他疾病等重要的亚组人群显著增加其心血管死亡和全因死亡，因此，对亚临床甲亢进行早期干预，可能是预防和治疗与其相关的心血管疾病的一条新途径。对亚临床甲状腺甲亢患者进行治疗（使TSH值恢复正常范围），可明显有益于亚临床甲亢相关心血管疾病的预防和治疗，但目前证据尚不充分，需要样本量更大、随访时间更长的随机前瞻性高质量研究来进一步评估其相关筛查及诊治的临床获益。

参考文献：

[1] Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart[J]. Circulation, 2007, 116(15): 1725-35.

[2] Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T (4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(2): 489-99.

[3] Cappola AR, Fried LP, Arndd AM, et al. Thyroid status, Cardio-Vascular risk,and mortality in older adults: the cardiovascular HealthStudy[J]. JAMA, 2006, 295(9): 1033-41.

[4] Laurberg P, Cerqueira C, Ovesen L, et al. Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2010, 24(1): 13-27.

[5] Somwaru LL, Arnold AM, Joshi N, et al. High frequency of and factors associated with thyroid hormone over-replacement and under-replacement in men and women aged 65 and over[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(4): 1342-5.

[6] Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease[J]. Lancet, 2012, 379(9821): 1142-54.

[7] Sgarbi JA, Villaça FG, Garbeline B, et al. The effects of early antithyroid thera-py for Endogenous subclinical hyperthyroidism in clinical and heart abnormal-lities[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(4): 1672-7.

[8] Biondi B, Palmieri EA, Fazio S, et al. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of Life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(12): 4701-5.

[9] Maratou E, Hadjidakis DJ, Peppa MA, et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hyperthyroidism [J]. Eur J Endocrinol, 2010, 163(4): 625-30.

[10] Yavuz DG, Yüksel M, Deyneli O, et al. Association of serum paraoxonase activity with insulin sensitivity and oxidative stress in hyperthyroid and TSH-suppressed nodular goitre patients[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2004, 61(4): 515-21.

[11] Roos A, Bakker SJ, Links TP, et al. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(2): 491-6.

[12] Yang LB, Jiang DQ, Qi WB, et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of cardiovascular events and all-cause mortality: an updated meta-analysis of cohort studies[J]. Eur J Endocrinol, 2012, 167(1): 75-84.

[13] Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascuclar system [J]. N Engl J Med, 2001, 344(7): 501-9.

[14] Gencer B, Collet TH, Virgini V, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts[J]. Circulation, 2012, 126(9): 1040-9.

[15] Pearce EN, Yang Q, Benjamin EJ, et al. Thyroid function and left ventricular structure and function in the Framingham Heart Study [J]. Thyroid, 2010, 20(4): 369-73.

[16] Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, et al. Subclinical and overt thyroid dysfunction and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a large population study [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(7): 2372-82.

[17] Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, et al. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study[J]. BMJ, 2012, 345(7): e7895-9.

[18] Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, et al. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly People from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study[J]. Lancet, 2001, 358(9285): 861-5.

[19] Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC, et al. Subclinical hyper-thyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality[J]. Arch Intern Med, 2012, 172(10): 799-809.

[20] Kita PA, Siewko K, Telejko B, et al. The changes in the endothelial function and haemostatic and inflammatory param-eters in subclinical and overthyperthyroidism[J]. Int J Endocrinol, 2013, 13(5): 981638-45.

[21] Erem C, Civan N, Coskun H, et al. Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein 1(SCUBE1)levels in patients with overt and subclinical hyperthyroidism:effects of treatment [J]. Clin Endocrinol(Oxf), 2015, 16(9): 458-63.

[22] Coban E, Aydemir M, Yazicioglu G, et al. Endothelial dysfunction in subjects with subclinical hyperthyroidism [J]. J Endocrinol Invest, 2006, 29(3): 197-200.

[23] Coban E, Aydemir M. Levels of plasma fibrinogen and D-dimer in subjects with subclinical hyperthyroidism[J]. Med Sci Monit, 2008, 14(1): CR42-6.

[24] Erem C, Kocak M, Nuhoglu I, et al. Blood coagulation, fibrinolysis and lipid profile in patients with prolactinoma[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2010, 73(4): 502-7.

[25] Singh S, Duggal J, Molnar J, et al. Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis[J]. Int J Cardiol, 2008, 125(1): 41-8.

[26] Vadiveloo T, Donnan PT, Cochrane L, et al. The thyroid epidemiology, audit, and research study (TEARS): morbidity in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(5): 1344-51.

[27] Faber J, Wiinberg N, Schifter S, et al. Haemodynamic changes following treatment of subclinical and overt hyperthyroidism[J]. Eur J Endocrinol, 2001, 145(4): 391-6.

[28] Kaminski G, Michalkiewicz D, Makowski K, et al. Prospective echo-cardiographic evaluation of patients with endogenous subclinicalhyperthyroidism and after restoring euthyroidism [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2011, 74(4): 501-7.

[29] Sgarbi JA, Villaça FG, Garbeline B, et al. The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism in clinical and heart abnormalities[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(4): 1672-7.